

Untersuchungen über den therapeutischen Effekt
von Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon)
nach chirurgischer Behandlung maligner Tumoren
von Mamma, Nieren, Knochen, Weichteilen
und malignen Melanomen

von

M. Djahan Paseban
aus Teheran

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0002

Aus der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN THERAPEUTISCHEN EFFEKT VON TRIS-
ÄTHYLENIMINO BENZOCHINON (T R E N I M O N) NACH CHIRURGI-
SCHER BEHANDLUNG MALIGNER TUMOREN VON MAMMA, NIEREN,
KNOCHEN, WEICHTEILEN UND MALIGNEN MELANOMEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

M. Djahan Paseban

aus Teheran

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. E. Wetterer

Referent: Privatdozent Dr. med. H. Bunte

Korreferent: Professor Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 1967

Gewidmet

meinen Eltern

Verlag v. J. Neumann, Neudamm, 1900

Dr. E. J. Neumann

Vorwort

Herrn o. ö. Professor Dr. med. G. Hegemann, Direktor der chirurgischen Klinik der Universität Erlangen - Nürnberg, danke ich verbindlichst für die Anregung und Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Erlaubnis, in dieser Klinik arbeiten zu dürfen. Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. H. Schaudig sowie Herrn Privatdozent Prof. Dr. H. Bünthe, Oberarzt der Chirurgischen Klinik Erlangen, für ihre große Mühe bei der Betreuung und Unterstützung dieser Dissertation. Ich danke den Mitarbeitern der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen für ihre freundliche Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Neustadt a.d. Aisch, 23. Aug. 1967

M. Djahan Paseban

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Literatur	1 - 9
II. Eigene Untersuchungen	10 - 25
III. Diskussion	26 - 31
IV. Zusammenfassung	32 - 33
V. Literaturverzeichnis	34 - 37

Die Forschung auf dem Gebiete der Zytostatika hat in den letzten 25 Jahren bedeutsame Fortschritte erfahren. Diese Entwicklung erhielt ihren besonderen Impuls dadurch, daß im letzten Weltkriege Abwehrmittel gegen Senfgas (Stickstofflost) untersucht, wobei die tumorhemmenden Eigenschaften des Stickstofflostes, einer alkylierenden Substanz, entdeckt wurden. In den letzten beiden Jahrzehnten sind eine ganze Reihe tumorhemmender Stoffe entwickelt und teilweise auch therapeutisch eingesetzt worden. Sie sind von unterschiedlicher Natur und unterschiedlichem Wirkungsmechanismus. Im Endeffekt zeichnen sie sich jedoch durch zytostatische und damit auch tumorhemmende Eigenschaften aus. Diesen Stoffgruppen, auf die nachfolgend eingegangen werden soll, ist u.a. Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon) zuzuordnen. -

Ia. Zytostatisch wirksame Stoffe

Derzeitig sind eine große Zahl zytostatisch wirksamer Substanzen mit verschiedenem biochemischen Wirkungsmechanismus bekannt. Die wichtigsten sind in Anlehnung an eine Zusammenstellung von MOESCHLIN (30) sowie FRENGER et al. (13) in folgender Tabelle angeführt (1).

Tabelle 1 - Zytostatisch wirksame Stoffe

I. Zytostatika

1. Alkylierende Stoffe

Stickstofflost und seine Derivate, Cyclophosphamid (Endoxan), Leukeran

Äthylenimine, z.B. Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon), Triäthylenmelamin (TEM), Thio-TEPA, Methyl-Sulfonsäure-Verbindung (Myeleran).

II. Antimetaboliten

1. Purinderivate: 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol), 6-Mercaptopurinribosid, 8-Azaguanin, 6-Thioguanin u.a.
2. Folsäure-Antagonisten (Amethopterin, Aminopterin)
3. Pyrimidin-Antagonisten: 5-Fluordeoxyuridin, 5-Fluoruracil, 5-Bromuracil, Azauracil, Trifluorthymin
4. Antivitamine: Mercaptopyridoxin, Aminonikotinsäureamid, Glukoaskorbinsäure u.a.
5. Aminosäuren-Antagonisten

III. Zytostatische Antibiotika

Mitomycin C, Azaserin, Spiramycin, Actinomycin, Puro-mycin, Sarkomycin.

IV. Antimitotika pflanzlicher Herkunft

Colchicin und Demecolcin, Vincaleukoblastin, Podophyllin (Proresid).

In der in Tabelle 1 gegebenen Zusammenstellung bleiben tumorwirksame Hormone wie die Nebennierenrindensteroid, Östrogene und Androgene, weiterhin gewisse Enzyme wie die Ribo- und Desoxyribonuklease und spezifische Antiseren gegen tumoröses Gewebe ohne Berücksichtigung. Die Zahl der angeführten Stoffe soll keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben; auch die gegebene Einteilung leidet darunter, daß die biochemischen Wirkungen der genannten Stoffe nicht immer genügend geklärt sind.

Die alkylierenden Stoffe von der Gruppe des Stickstofflost stellen zellschädigende Substanzen dar, die einerseits mit Nukleinsäuren in Reaktion treten, andererseits eine Hemmung der Glykolyse verursachen. Im einzelnen soll hierauf bei der Besprechung des Wirkungsmechanismus des Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon) eingegangen werden.

Bedeutungsvoll für die Beeinflussung des Tumorwachstums sind Proliferationsgifte, die durch ihre Ähnlichkeit mit lebenswichtigen Baustoffen der Zelle als Antimetaboliten im Stoffwechsel der Nukleinsäuren wirken. So fanden ELLION et al. (11) im 6-M e r c a p t o p u r i n (Puri-

methol) eine außerordentlich interessante Substanz. Die eigentliche Wirkung in vivo ist nach Übergang in eine andere Form, nämlich im 6-Mercaptopurin-Ribonukleotid zu sehen. Dadurch wird die Umwandlung von Inosinmonophosphat zu anderen Purinribonukleotiden gehemmt (8,41). Auf diese Weise ist bereits die Bildung der Desoxyribonukleinsäure und damit das Wachstum des tumorösen Gewebes zu inhibieren; die gebildeten Substanzen sind den normalen Kettengliedern der DNS sehr ähnlich.

Etwa gleiches Interesse haben die Pyrimidin-Antagonisten gefunden, so vor allem die Fluor- und Bromuracile sowie Fluorthymin. Fluoruracil vermag die Nukleinsäure-Synthese in spezifischer Weise zu beeinflussen. Durch seine Applikation wird die Umwandlung von Desoxyuridinmonophosphat in Desoxythymidinmonophosphat unmöglich. Außerdem wurde festgestellt, daß Fluoruracil anstelle von Uracil in Ribonukleotide eingebaut, wodurch eine "falsche Ribonukleinsäure" gebildet wird. Brom- und Joduracile werden dagegen in die DNS eingeschleust, beispielsweise an Stelle des verwandten Thymidins als Base (22,43).

Unter den Antimetaboliten sind weiterhin die Folsäure-Antagonisten anzuführen, die die Dihydrofolsäure-Reductase blockieren, wodurch die Umwandlung der Fol- in Folsäure unterbleibt und letztere der Zelle zum Wachstum nicht zur Verfügung steht (31,30).

Eine Reihe von chemischen Substanzen, die von Mikroorganismen produziert werden, nämlich die sog. zytostatischen Antibiotika, entfalten ebenfalls eine tumorhemmende Wirkung. Teilweise bieten sie den Mechanismus eines Antimetaboliten, beispielsweise Actinomycin, andere gehen nach KERSTEN et al. (25) in der Zelle eine Komplexverbindung mit DNS, seltener mit RNS, ein, wodurch die Synthese von RNS und Proteinen gehemmt wird. Die bekanntesten dieser Antibiotika stellen Actinomycin, Mitomycin C, Porfiromycin, Sarkomycin, Puromycin und Spiramycin dar. Hier ist jedoch die Wirkungsweise nur teilweise aufgeklärt. Zumeist wird eine Störung der Funktion der DNS durch Komplexbildung mit zytostatischen Antibiotika angenommen, da durch Zusatz von DNS auch die Hemmung der RNS-Polymerase und damit die zytostatische Wirkung paralyisiert werden kann (HARBERS 1 & 3). Nach HARBERS soll die DNS durch Actinomycin außerdem teilweise depolymerisiert werden.

Mitomycin C und Porfiromycin beeinflussen die DNS-Synthese der Purine (39,38). Vielfach ist der Verwendung dieser Substanzen durch eine erhebliche Toxizität enge Grenzen gesetzt.

Zytostatika pflanzlicher Herkunft sind Colchicin und sein Derivat Demecolcin, Podophyllin und Vincablastin. Es sind Alkaloide, die die Zellteilung blockieren. Insbesondere die Podophyllin-Derivate scheinen besser verträglich und weniger Nebenwirkungen zu haben als andere zytostatisch wirksame Stoffe.

b) Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon)

Unter den alkylierenden Stoffen haben die Äthylenimino-chinone in den letzten Jahren eine größere Bedeutung als Tumorchemmstoffe erlangt. Unter diesen wiederum weist das 2,3,5-Trisäthyleniminobenzochinon, über dessen chemotherapeutische Wirksamkeit DOMAGK (10) erstmals berichtet hat, die größte zytotische Aktivität auf. Umfangreichere Untersuchungen jüngerer Datums zeigen, daß den alkylier-

renden Stoffen eine ehemals auch von SCHOLTISSEK (37) angenommene direkte Wirkung auf die Nukleinsäuren nicht eigen zu sein scheint. So soll der DNS- und RNS-Gehalt der Zelle nicht verändert werden, vielmehr kommt es zu einer Hemmung der Biosynthese des Diphosphopyridinnukleotids (DPN) (107 - 112). Die Synthese des DPN stellt jedoch eine Funktion des Zellkernes dar. Dieser steht wiederum in enger Wechselwirkung mit Fermenten. Es kommt zu einer Veränderung des DPN-Gehaltes durch DPNase-Aktivierung in Tumorzellen. Offenbar ist es jedoch so, daß die Veränderung des DPN-Gehaltes, also ein sekundärer Effekt, morphologische Strukturveränderungen der Zellkerne bis zu einer letalen, dosisabhängigen Zellschädigung bewirkt (3). Andererseits sollen auch Enzyme wie die Desoxy- und Ribonukleasen beeinflusst werden (36). Ein derartiger Mechanismus ist, sofern glaubhaft und erklärlich, als diese Stoffe mit leicht alkylierbaren Gruppen, wie SH-Gruppen von Fermenten, reagieren.

Die Folge der Senkung des DPN-Gehaltes war eine letale Wirkung auf sich rasch teilende Zellen, insbes. andere Tumorzellen. Hierüber liegen eine Reihe von Publikationen vor, so von BOLD, WILSON und MILLER (113). Die Produktions-

zentren der Nukleinsäuren, die für den Aufbau von Zellen im allgemeinen erforderlich sind und von Tumorzellen in großem Maße verbraucht werden, werden dadurch frühzeitig vernichtet (10). Es tritt auf diese Weise eine Hemmung des Tumorwachstums ein. Es zeigte sich außerdem, daß der Einbau von Aminosäuren, gemessen am Glycineinbau, in das Protein von Tumorzellen, so z.B. am Yoshida-Sarkom, unter Anwesenheit von Trenimon irreversibel geschädigt wird (17).

Man mußte jedoch feststellen, daß die Zytostatika, insbesondere auch Trenimon, an normalem Gewebe mit hoher Proliferationsrate die gleichen biochemischen Vorgänge auslösen wie im Tumorgewebe, nämlich einen DPN-Abfall. Dies läßt darauf schließen, daß vor allem schnell proliferierendes, normales Gewebe ebenso geschädigt werden kann wie Tumorgewebe, woraus sich Folgen bezüglich der Therapie von menschlichen Tumoren, vor allem im Behandlungsablauf, ergeben. Besonders erweisen sich die normalkernigen Leukozyten, geringer auch die Thrombozyten, gegenüber Trenimon empfindlich, wogegen die Erythropoese im allgemeinen nicht tangiert wird. Auch die Plasmazellen werden i.S. einer Depression beeinflusst (36). An weiteren Nebenwirkungen sind

vorübergehende Schädigungen, bekanntlich ebenfalls rasch wachsender Schleimhautepithelien zu beobachten, so daß es zu Beschwerden von seiten des Magen-Darm-Kanals, wie Durchfälle, Erbrechen, Magen- und Darmschmerzen, kommen kann. Schließlich müssen Störungen einer beginnenden Gravität durch Einwirkung der Zytostatika auf Ovar und Testis mit Destruktion oder Defektbildung an Eizellen und Spermien und chromosomalen Veränderungen erwähnt werden, weswegen die Konzeption einer Frau während der Behandlung mit derartigen Substanzen verhindert werden muß. An weiteren Nebenwirkungen werden dagegen seltener Pigmentverschiebungen, Haarausfall und ueticarielle Exantheme beobachtet.

Eigene Untersuchungen

II. THERAPIE MIT TRISÄTHYLEMINOBENZOCHINON (TRENIMON)

Auf Grund seines Wirkungsmechanismus kommt Trenimon für die allgemeine Indikation zur Therapie mit Zytostatika in Frage, nämlich die Behandlung von Tumoren des lymphatischen und lymphoreticulären Systems, chronischer Leukosen, der Lymphogranulomatose, in der Behandlung inoperabler und nicht mehr bestrahlungsfähiger oder röntgenstrahlenresistenter maligner Neoplasien; schließlich in der prä- und postoperativen Prophylaxe der Tumorzellausbreitung und als unterstützende Maßnahme, z.B. auch nach operativer Behandlung maligner Tumoren.

Über eine Therapie mit Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon) bei malignen Systemerkrankungen sowie bei malignen Neoplasien wurde in vielen Publikationen berichtet, so in der postoperativen Phase, bei inoperablen Tumoren und bei malignen Erkrankungen des lymphoreticulären Systems. Dabei wurde Trenimon lokal, teilweise auch parenteral appliziert. Im wesentlichen handelte es sich hierbei um folgende Erkrankungen:

Bronchialcarcinom (1,4,14), maligne Tumoren des Magen-Darmtraktes sowie gynäkologische Carcinome (7, 12, 19), maligne Lymphome des Brustraumes sowie Lymphogranulomatose und Hämoblastosen (5,24,28), weiterhin Mammacarcinom (12,24,26). Über Nebenwirkungen während der Behandlung mit Trisäthyleniminobenzochinon wurde häufiger berichtet (6, 42, 29).

In der vorliegenden Arbeit soll unter dem Gesichtspunkt einer Behandlung mit Trenimon bei malignen Neoplasien nach im allgemeinen erfolgter Exstirpation des Tumors berichtet werden, um auf diese Weise ein Urteil über die Zweckmäßigkeit einer zusätzlichen Anwendung derartiger Substanzen, zusammen mit in der Literatur niedergelegten Ergebnissen, zu gewinnen. Dabei soll insbesondere das Risiko von eintretenden Nebenwirkungen des Zytostaticums in Relation zum Behandlungserfolg bei der Grundkrankheit gesetzt werden.

a) Krankengut

Bei dem Krankengut handelt es sich um insgesamt 77 Patienten männlichen und weiblichen Geschlechtes der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, bei denen die Wirkung von Trenimon in Kombination mit Operation, selten auch bei inoperablen Fällen die alleinige Applikation von Trenimon untersucht wurde. In der Regel konnte die Totaloperation, d.h. die Exstirpation des Tumors, durchgeführt und eine zytostatische Behandlung angeschlossen werden. Lediglich in 7 Fällen war eine Operabilität wegen ausgedehnter Tumormetastasen, schlechtem Allgemeinzustand oder aus altersbedingten Gründen nicht mehr gegeben. Hier wurde lediglich eine zytostatische Behandlung angewandt. Bei den Kranken, die unterschiedlichen Alters waren, wurde die übliche, meist umfangreiche klinische Diagnostik vorgenommen mit Sicherung der Diagnose durch bioptische histologische Untersuchung, soweit dies vor Operation möglich war. Das Krankengut setzt sich, wie in Tabelle 2 angeführt, zusammen:

Tabelle 2

Krankheit	Anzahl der Fälle
1. Mammacarcinom	19
2. Nierentumoren	14
3. Weichteiltumoren	21
4. Knochentumoren	12
5. Malignes Melanom	11

b) Methodik (therapeutisches Vorgehen)

Nach der operativen Behandlung o.a. Kranken wurde grundsätzlich in allen Fällen in der Klinik wöchentlich 3 x Trenimon parenteral in einer Dosis von 0,2 mg gegeben. Nach meist 3-wöchigem weiteren Klinikaufenthalt wurden die Patienten nach Hause entlassen; dies nur, sofern ein ausreichender Allgemeinzustand gegeben und die Wunde primär verheilt war. Den Kranken wurde zur Auflage gemacht, die Behandlung mit Trenimon unter Überwachung durch den Hausarzt fortzusetzen, wobei pro Woche regelmäßig 1 mg Trenimon (2 x 1 Tabl.) verabreicht wurde. Die jeweilige Gesamtdosis lag zwischen 4 mg und 80 mg. Über einen Zeitraum von 3-12 Monaten, je auch nach Überleben, wurden die Kranken in einem Abstand von jeweils etwa 20 Tagen nachuntersucht; dabei wurden neben dem Lokalbefund Blutsenkung und Blutbild, insbesondere Leukozyten, bestimmt und - wenn erforderlich - auch eine röntgenologische Kontrolle durchgeführt. Bei Verdacht eines Lokalrezidives wurde eine neuerliche Probeexcision entnommen. Auf subjektive Angaben bezüglich der oralen Verträglichkeit wurde ebenso geachtet wie auf Haarausfall und andere mögliche Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie. Bei Rückgang der Leukozyten auf 4000/

cbmm oder weniger wurde die Trenimon-Dosis vorübergehend (bis nach der folgenden Leukozytenkontrolle) oder auch ganz abgesetzt. Beim Eintreten sonstiger Nebenwirkungen, so vor allem Übelkeit und Erbrechen, wurde Trenimon ebenfalls vorübergehend abgesetzt oder die Dosis auf 0,5 mg peroral oder 0,2 mg parenteral pro Woche reduziert.

Die Applikation von Trenimon erfolgte während der stationären Behandlung ausschließlich intravenös, während der ambulanten Behandlung lediglich peroral. Eine lokale Behandlung wurde nicht durchgeführt. Der gesamte Beobachtungszeitraum erstreckt sich über die Jahre 1960 bis 1964.

c) Kasuistische Ergebnisse

1. Mammacarcinom, insgesamt 19 Fälle (siehe auch Tabelle 3!).

Bei den untersuchten, insgesamt 19 Mammacarcinomen handelte es sich vorwiegend um solide Carcinome. Mit einer Ausnahme (ausgedehnte Metastasen) waren alle Kranken in relativ gutem Allgemeinzustand. In 18 Fällen konnte die

totale Entfernung des Tumors durchgeführt werden, wobei gleichzeitig die zugehörenden Lymphknoten in der Axilla ausgeräumt wurden. In 6 dieser Fälle wurde bereits eine Metastasierung in die lokalen Lymphknoten festgestellt. Ein Fall war primär inoperabel. In Abbildung 1 ist das Alter der Patienten mit Mammacarcinom graphisch dargestellt; es geht daraus hervor, daß die größte Morbidität unter diesen Fällen in den Jahren zwischen 50 und 60 liegt. Eine operationsbedingte Mortalität ist in den 18 Fällen nicht eingetreten.

Von den 6 Kranken, die bereits Lymphknotenmetastasen in der Axilla aufwiesen, waren trotz Behandlung mit Trenimon in der angegebenen Weise nach einem Jahre 3 Patientinnen, nach 2 Jahren alle 6 Patientinnen verstorben. Bei 4 der restlichen 13 Kranken traten in der Zeit zwischen 1 und 3 Jahren ebenfalls Lymphknotenmetastasen auf, ohne daß ein lokales Rezidiv vorhanden gewesen wäre. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung im Jahre 1964 war von diesen 4 Kranken keine verstorben.

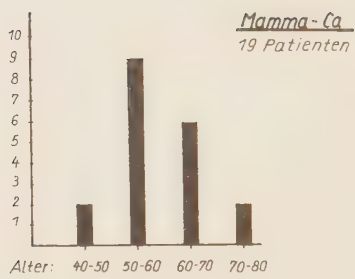


Abbildung 1

Lebensalter der Kranken mit Mamma-Ca

Bei den übrigen 9 Patientinnen hatte sich der Allgemeinzustand erheblich gebessert; lokale Rezidive oder Metastasen waren bei Untersuchungsabschluß im Jahre 1964 nicht nachweisbar (siehe Tabelle 3).

Die Trenimonbehandlung wurde zunächst in allen Fällen durchgeführt. Bereits zu einem frühen Zeitpunkt mußte in 5 Fällen die Medikation wegen Unverträglichkeitserscheinungen abgebrochen werden. Hauptsächlich wurden Leukopenie, Übelkeit und Erbrechen beobachtet.

2. Nierentumoren

Untersucht und behandelt wurden 14 Kranke beiderlei Geschlechtes. Das Alter lag zwischen 50 und 70 Jahren. Bei den Nierentumoren handelte es sich um mehr oder weniger maligne nephroide und hypernephroide Tumoren.

Mammacarcinome (Tabelle 3)

Fall Nr.	Histologische Diagnose	V e r l a u f	Beobachtungs- dauer nach Op.
1	Scirröhöses Ca		16 Monate
2	Wenig differenziertes großzelliges Ca	(Metastasen) Tod	11 Monate
3	Carcinoma solidum		18 Monate
4	Carcinoma solidum simplex	(Metastasen) Tod	33 Monate
5	Großzelliges Platten- epithel-Ca		13 Monate
6	Wenig differenziertes großzelliges Ca	2. Mamma wegen Tumor entfernt	26 Monate
7	Carcinoma solidum simplex	(Metastasen) Tod	2 Monate
8	Solides Ca		15 Monate
9	Scirröhöses Ca		15 Monate
10	Scirröhöses Ca		21 Monate
11	Carcinoma solidum simplex	(Metastasen) Tod	13 Monate
12	Carcinoma solidum scirröhöses	(Metastasen) Tod	8 Monate
13	Kleinzelliges Ca		7 Monate
14	Vorwiegend scirröhöses Ca		21 Monate
15	Carcinoma solidum		29 Monate
16	Scirröhös wachsendes Ca		17 Monate
17	Vorwiegend scirröhös wachsendes Ca		22 Monate
18	Carcinoma solidum simplex	(Metastasen) Tod	22 Monate
19	Vorwiegend scirröhös wachsendes Ca		17 Monate

Von diesen 14 Tumorfällen hatten sich 3 durch eine pathologische Fraktur bemerkbar gemacht, also ein Zeichen einer bereits weitgehenden Metastasierung; in einem weiteren Fall waren Lebermetastasen vorhanden.

Zur Operation gelangten demnach insgesamt 10 Fälle. In dem anschließenden Zeitraum von 4 bis 22 Monaten trat in 4 Fällen der Exitus letalis nach allgemeiner Metastasenbildung ein. Die verbleibenden restlichen 6 Patienten waren zum Zeitpunkt des Untersuchungsabschlusses in relativ gutem Allgemeinzustand. Anhaltspunkte für ein Rezidiv waren zu diesem Zeitpunkt nicht festzustellen (siehe dazu Tabelle 4).

Unter der Trenimonbehandlung, die in einzelnen Fällen über relativ lange Zeit fortgeführt wurde, waren in dieser Untersuchungsgruppe kaum ernsthafte Nebenwirkungen festzustellen.

Nierentumoren (Tabelle 4)

Fall Nr.	Histologische Diagnose	V e r l a u f	Beobachtungs- dauer nach Op.
1	Malignes Hypernephrom	Tod (Herzschwäche)	2 Wochen
2	Adeno-Ca		13 Monate
3	Malignes Hypernephrom		20 Monate
4	Vorwiegend solides Ca	Tod (Metastasen)	4 Monate
5	Adeno-Ca		10 Monate
6	Malignes Hypernephrom		10 Monate
7	Malignes Hypernephrom	Tod (Metastasen)	4 Monate
8	Hypernephrom	Tod (Metastasen)	6 Monate
9	Hypernephrom		24 Monate
10	Hypernephrom		26 Monate
11	Hypernephrom		23 Monate
12	Hypernephrom		13 Monate
13	Malignes Hypernephrom		15 Monate
14	Hypernephrom		24 Monate

3. Weichteiltumoren

Es handelt sich dabei um folgende Tumoren:

Tabelle 5

Diagnose	Anzahl der Fälle
Blasencarcinom	5
Maligne Strumen	5
Oesophaguscarcinom	4
Lymphogranulomatose	3
Spindelzellsarkom	1
Retothelsarkom	1
Rabdomyosarkom	1
Cystadenoma papilliformis	1

Unter den Blasencarcinomen waren nur männliche Kranke im Alter zwischen 60 und 70 Jahren. In 2 Fällen wurde operativ eine Sectio alta, in 2 weiteren Fällen eine Elektrokoagulation vorgenommen, wobei nach 2 Monaten in einem dieser Fälle noch eine Sectio alta angeschlossen wurde. Im 5. Falle wurde eine Prickner-Blase angelegt. In 3 dieser 5 Fälle trat innerhalb 7 bis 12 Mo-

naten der Exitus letalis ein. Bei den 2 Überlebenden war bei Abschluß des Beobachtungszeitraumes kein Anhalt für ein Rezidiv oder Metastasierung gegeben (Weiteres siehe auch Tabelle 6).

Bei den Oesophaguscarcinomen lag das Erkrankungsalter zwischen 50 und 70 Jahren; es handelte sich um männliche und weibliche Patienten. Von diesen Fällen war einer primär inoperabel, wogegen in den übrigen Fällen eine Resektion vorgenommen werden konnte. Postoperativ starben hiervon 2 Fälle, der 3. ebenfalls nach 3 Monaten. In allen Fällen wurde Trenimon parenteral verabreicht.

Maligne Strumen

Die Kranken waren unterschiedlichen Geschlechtes und im Alter zwischen 25 und 55 Jahren. Histologisch handelte es sich um 4 Schilddrüsenkarzinome und ein Hämangioendotheliom; letzteres war inoperabel. Von den Carcinomfällen hatten 2 zum Zeitpunkt der Operation bereits Lymph-

knotenmetastasen; es wurde dennoch die Operation vorgenommen und die lokalen Lymphdrüsen mit ausgeräumt. 3 Kranke lebten bei Abschluß der Untersuchung, wogegen 2, darunter das Hämangioendotheliom, verstorben waren. Alle Patienten wurden mit Trenimon behandelt; die Verträglichkeit war hier relativ gut (siehe Tabelle 6).

Bei den Systemerkrankungen (Lymphogranulomatose, Retrothelsarkom) handelte es sich um männliche Patienten im mittleren Lebensalter. Die Tumoren waren im Mediastinum und am Hals lokalisiert. Exstirpiert wurden ein Mediastinaltumor und in 2 weiteren Fällen Tumoren im Halsbereiche. Alle Kranke wurden einer Trenimonbehandlung zugeführt, die relativ gut vertragen wurde, jedoch war die Gesamtdosis in den einzelnen Fällen nicht sehr hoch. Während der Behandlung mit Trenimon kam es in einem Falle zu einem Rezidiv auf der anderen Halsseite. Bei Abschluß der Untersuchung war einer dieser Patienten verstorben (siehe auch Tabelle 6).

Weichteiltumoren (Tabelle 6)

Fall Nr.	Befund	Histologische Diagnose	Verlauf	Beobachtungs- dauer nach Operation
1	Blasen-Ca	Plattenepithel-Ca	Tod (Metast.)	7 Monate
2	Blasen-Ca	Malignes Papillom		12 Monate
3	Blasen-Ca	Papilläres Ca		4 Monate
4	Blasen-Ca	Papilläres Ca	Tod (Rezidiv)	12 Monate
5	Blasen-Ca	Papilläres Ca	Tod (Rezidiv)	9 Monate
6	Oesophagus- Ca	Plattenepithel-Ca	Tod (Herzschw.)	14 Tage
7	Oesophagus- Ca	Verhorntes Plattenepi- thel-Ca	Tod an Kachexie	3 Monate
8	Oesophagus- Ca (inop.)	Plattenepithel-Ca	Tod (Metast.)	17 Monate
9	Oesophagus- Ca	Verhorntes Plattenepi- thel-Ca	Tod (Pneumonie)	23 Tage
10	Mediastinal- tumor	Lymphogranulomatose		17 Monate
11	Tumor re. Halsseite	Lymphogranulomatose		14 Monate
12	Tumor re. Halsseite	Lymphogranulomatose	Tod (Kachexie)	18 Monate
13	Struma maligna	Ca, teils follik, teils solide		12 Monate
14	Struma maligna	Struma Langhans		17 Monate
15	Struma maligna	Malignes Papillom		20 Monate
16	Struma maligna	Wenig entdiff. Ca	Tod (Rezidiv)	24 Monate
17	Struma maligna (inop.)	Haemangioendotheliom	Tod	3 Monate
18	Bauch-Tu. (retroper)	Spindelzellsarkom	Tod (Rezidiv)	26 Monate
19	Tumor re. Achsel	Rhabdomyosarkom		16 Monate
20	Tumor re. Leiste	Retothelsarkom		9 Monate
21	Hals-Tumor	Cystadenoma papilli- formis		10 Monate

4. Knochtumoren

Die behandelten Knochtumoren gliederten sich nach ihrem histologischen Bild wie folgt auf (Tabelle 7):

Tabelle 7

Diagnose	Anzahl der Fälle
Chondrosarkom	2
Spindelzellsarkom	2
Osteoides Sarkom	3
Fibrosarkom	2
Ewing-Sarkom	1
Stachelzellcarcinom	1
Retikulosarkom	1

Die Kranken waren meist mittleren Lebensalters und männlichen sowie weiblichen Geschlechtes. Chirurgisch wurden 5 Amputationen vorgenommen; außerdem 4 Hemipelvektomien, davon eine mit zusätzlicher Nephrektomie durchgeführt. In einem Falle mußte eine Oberschenkelkondylenresektion, in einem weiteren eine Schultergür-

telamputation vorgenommen werden. Ein Fall (Fibrosarkom) war wegen ausgedehnter Metastasen inoperabel (siehe auch Tabelle 8).

Alle Patienten wurden mit Trenimon behandelt; in einem Falle kam es sehr bald zu einer anhaltenden Leukopenie, so daß Trenimon abgesetzt werden mußte.

Trotz der operativen Behandlung und der zusätzlichen Zytostatika-Gabe waren bei Abschluß der Untersuchung nur noch 3 der beobachteten Patienten am Leben, wobei es sich um ein osteogenes, ein Retikulosarkom und das Stachelzellcarcinom handelte.

5. Maligne Melanome

Zur Behandlung gelangten im Beobachtungszeitraum insgesamt 11 Kranke beiderlei Geschlechtes (Tabelle 9). Das Erkrankungsalter lag in der Hauptsache zwischen 30 und 40 Jahren.

Knochtumoren (Tabelle 8)

Fall Nr.	Befund	Histologische Diagnose	Verlauf	Beobachtungs- dauer nach Operation
1	Sitzbein- tumor li.	Osteogenes Sarkom		16 Monate
2	Tumor re. Supraklav.	Fibrosarkom	Tod (Metast.)	5 Monate
3	Sarkom re. Arm	Osteoides Sarkom	Tod	7 Monate
4	Sarkom re. Fuß	Reticulosarkom		11 Monate
5	Sarkom re. Fuß	Fibrosarkom	Tod (Metast.)	4 Monate
6	Tumor re.	Osteoides Sarkom	Tod (Metast.)	7 Monate
7	Tumor re. Becken- schaufel	Ewing-Sarkom	Tod (Metast.)	18 Monate
8	Sarkom li. Oberschenk.	Riesenzelliges Spin- delzellsarkom	Tod (Metast.)	14 Monate
9	Tumor re. Hand	Stachelzell-Ca		10 Monate
10	Tumor re. Oberschenk.	Chondrosarkom	Tod (Metast.)	16 Monate
11	Tumor li. Oberschenk.	Hochdiff. Chondro- sarkom	Tod (Metast.)	12 Monate
12	Tumor re. Unterschenk.	Spindelzellsarkom	Tod	12 Monate

Melanome (Tabelle 9)

Fall Nr.	Lokalisation	Histologische Diagnose	Verlauf	Beobachtungs- dauer nach Operation
1	Li. Oberarm	Rel. gutart. Melanom	Tod (Metast.)	8 Monate
2	Rechtes Ohr	Malignes Melanom		45 Monate
3	Rechter Arm	Pigment. Melanoblastom	Tod (Metast.)	5 Monate
4	Re.Untersch.	Pigment. Melanom	Tod (Metast.)	11 Monate
5	Re.Untersch.	Melanoblastom	Tod (Metast.)	17 Monate
6	Li.Halsseite	Melanoblastom	Tod (Metast.)	12 Monate
7	Re. Wade	Melanoblastom	Tod	12 Monate
8	Re.Untersch.	Amelonot.malig.Melanom	Tod (Metast.)	33 Monate
9	Li. Oberarm	Melanoblastom	Tod (Metast.)	14 Monate
10	Li. Oberarm	Melanoblastom	Tod (Metast.)	7 Monate
11	Re.Achselhöh.	Melanoblastom	Tod (Metast.)	21 Monate

Lage der Melanome

- 8 Melanome an Extremitäten,
- 1 Melanom am Ohr,
- 1 Melanom am Hals,
- 1 Melanom in der Axilla.

Zum Zeitpunkt der vorgesehenen Operation war in 6 Fällen bereits eine Metastasierung vorhanden. Bei diesen 6 Kranken wurde der Tumor mit regionären Lymphdrüsen entfernt; in einem weiteren Falle nur der Tumor und in den restlichen Fällen wurde radikal - soweit möglich - operiert.

Trotz regelmäßiger, hier nur parenteraler Behandlung mit Trenimon traten in insgesamt 9 Fällen innerhalb von 3 bis 14 Monaten Rezidive bzw. weitere Metastasen auf, die den Tod herbeiführten. Bei 4 dieser Kranken machten sich durch die Trenimongaben Nebenerscheinungen in Form von Erbrechen, Übelkeit und Leukopenie bemerkbar, was zu einer zeitweisen Unterbrechung der Therapie zwang.

d) Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie

Unter den behandelten Fällen kam es während des Beobachtungszeitraumes bei einer Reihe von Kranken zu unterschiedlichen Nebenwirkungen. Inappetenz war fast immer zu beobachten; sie mußte zumeist jedoch auf das Grundleiden zurückgeführt werden. Am ehesten trat Übelkeit, seltener Erbrechen oder gar Durchfall in Erscheinung. Die Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darm-Kanals infolge Schädigung der Schleimhaut waren in 15,5 % des behandelten Krankengutes festzustellen. In einem Falle wurde Haarausfall beobachtet. Zu Gichtanfällen infolge vermehrter Harnsäureausscheidung kam es in keinem der untersuchten Fälle. Eine schwerwiegende Thrombopenie mit Abfall der Thrombozyten bis zur Blutungsneigung wurde nicht festgestellt.

Im Vordergrund schwererwiegender Komplikationen stand eine Leukopenie, die in 8 von 77 Fällen, d.h. in 10,5 % der Behandlungsfälle, nach mehr oder minder langen Zeitpunkten zu beobachten war (Zellzahl unter 4000 pro mm³). Eine Fortdauer fand in 2 Fällen nach Beendigung der Gymanon-Behandlung. (Im einzelnen siehe auch Tabelle 10).

Nebenwirkungen des Zytostatikums (Tabelle 10)

Art	Zahl	Diagnose
Leukopenie	8	Blasenkarzinome Nierenkarzinome (2) Melanome Mammakarzinome Osteogenes Sarkom Retothelsarkom Chondrosarkom
Schwere Magen- Darm-Erscheinungen	11	Mammakarzinom (4) Nierenkarzinom (2) Melanom (3) Oesophaguskarzinom osteogenes Sarkom
Nierenschmerzen	1	Oesophaguskarzinom

III. Diskussion

Die Unterschiedlichkeit maligner Tumoren einerseits und des genauen biochemischen Wirkungsmechanismus der Zytostatica andererseits erschweren bis heute eine exakte Beurteilung im therapeutischen Einsatz zytostatisch wirksamer Substanzen. So ist bis jetzt kein sicherer Ansatzpunkt für die Synthese gezielter und spezifisch gegen Tumorzellen gerichteter Verbindungen gegeben. Daraus resultiert hinwiederum eine unzulängliche Anwendung auch erprobter und in Wirkungsmechanismus schon bekannter Substanzen; die Beurteilung von Therapieergebnissen wird um so schwieriger.

Die Gruppe der alkylierenden Stoffe einschließlich des Trisäthyleniminobenzochinon (Trenimon) hat schlechthin eine zellschädigende Wirkung, wobei einerseits die Nukleinsäuren direkt betroffen zu sein scheinen (37), andererseits vor allem der DPN-Gehalt der Zelle gesenkt wird, was eine letale Wirkung auf sich rasch teilende Zellen zur

Folge hat (20) und so zur Hemmung des Tumorwachstums führt. Hieraus läßt sich herleiten, daß auch normale, rasch wachsende oder neu gebildet werdende Zellen prinzipiell betroffen sein können, so daß man bei der Applikation solcher Substanzen neben dem erwünschten tumorhemmenden Effekt mit Nebenwirkungen rechnen muß.

Eine Bestätigung der experimentellen Befunde erbrachten die klinischen Ergebnisse. In einer umfangreichen Publizistik wurde über Behandlungserfolge bzw. klinische Besserungen während Gabe alkylierender Zytostatika bei malignen Tumoren berichtet. Besonderes Interesse fand dabei Trisäthyleniminobenzochinon, da ihm vom Experiment her besondere intensive tumorhemmende Eigenschaften zugeschrieben wurden. Es zeigte sich inzwischen, daß die besten Behandlungserfolge bei malignen Erkrankungen des Blutes, Hämoblastosen, sowie bei malignen Erkrankungen des lymphoretikulären Systems, so Retothel- und Lymphosarkom und Lymphogranulomatose zu erwarten und unbestritten sind (siehe im einzelnen Trenimon-Berichte Bayer!). Die Ergebnisse in der Therapie von mehr oder weniger fortgeschrittenen malignen Tumoren sind unter-

schiedlich; insgesamt laufen sie darauf hinaus, daß hierbei keine bis mäßige bzw. kurzanhaltende Besserungen erzielt werden können (siehe Literatur).

Die eigenen Erhebungen sollten in diesem Rahmen zu der Frage Stellung beziehen, ob die Kombinationsbehandlung, hier Operation und zytostatische Behandlung, bessere Ergebnisse bringt als die jeweils alleinige Therapieform, wobei natürlich keineswegs an einen Ersatz einer noch möglichen Operation zu denken ist. Wenn man die vorliegenden Ergebnisse analysiert, so muß man für diese Kasuistik im Vergleich zu einer solchen ohne zusätzliche zytostatische Therapie feststellen, daß die Ergebnisse, nämlich die zusätzliche Therapie maligner Tumoren mit Trisäthyleniminobenzochinon, zu einer Fortsetzung dieser Therapiekombination wenig ermutigen. Im Beobachtungszeitraum von 4-5 Jahren konnte in den einzelnen Krankengruppen keine eindeutige Verlängerung der Überlebenszeit nach Operation durch die Gabe von Trenimon erzielt werden. Bereits vorhandene Metastasen konnten nicht zur Rückbildung gebracht, eine Metastasierung in der Folge und damit der letale Ausgang nicht verhin-

dert oder eindeutig hinausgezögert werden.

Möglicherweise, ja sogar wahrscheinlich, ist der Effekt der Behandlung eine Frage einer genügend hohen Dosis des Zytostaticums vom Wirkungsort. Diese Frage zu diskutieren wird dann jedoch uninteressant, wenn eine lokale Therapie nicht oder nur ungenügend möglich ist, andererseits eine genügend intensive orale oder parenterale Therapie an frühzeitig eintretenden Nebenwirkungen scheitert. Die in der vorliegenden Kasuistik überlebenden Kranken hätten aller Wahrscheinlichkeit nach, wenn man mit einer nur operierten Klientel vergleicht, auch ohne Trenimongabe überlebt. Das Gegenteil zeigt sich besonders bei der Melanomgruppe. Hier waren nach gut einem Jahre Beobachtungszeit nach Sicherung der Diagnose trotz regelmäßiger Behandlung mit Trenimon sowie teilweise auch nach Operation bereits 9 von 11 Kranken verstorben. Sicherlich muß zugestanden werden, daß das Melanom ein besonders maligner Tumor ist; ein intensiver tumorhemmender Effekt des Zytostaticums wäre hier aber am ehesten ablesbar. Bei diesen Kranken zeigte sich aber auch, daß der zytostatische Effekt um so geringer, je weiter der Tumor in seiner Metastasierung fortgeschrit-

ten war.

Die erbrachten Ergebnisse stehen durchaus im Einklang mit den Erhebungen anderer Autoren, so mit ROTHANGE, OBRECHT, KERP, GERHARTZ et al. u.a. Die lokale Anwendung von Trenimon und ihre Erfolge können hier nicht beurteilt werden, da eine solche Behandlungsform nicht durchgeführt wurde. Möglich und aussichtsreich erscheint es, durch Applikation von Trenimon einen intra- und postoperativen chemotherapeutischen Schutz zu geben, um das Angehen einer mit der Operation verbundenen Metastasierung zu verhindern (BOCK, WEBER, KRETZ).

Die Therapie mit Zytostatica im allgemeinen und Triäthyleniminobenzochinon im besonderen ist durch erhebliche toxische Nebenwirkungen belastet. Derartige Erfahrungen sind zur Genüge in der Literatur niedergelegt (GERLICH, MEYTHALER u.a.). Das Eintreten solcher Nebenwirkungen ist weitgehend eine Dosisfrage des Zytostatikums. In den eigenen Fällen waren in unterschiedlichem Ausmaße Störungen hauptsächlich des Magen-Darm-Kanals

(12 von 77 Fällen = 15,5 %) und der Leukopoese (8 von 77 Fällen = 10,3 %) festzustellen (siehe Tabelle 10). Der Prozentsatz liegt relativ niedrig, da im allgemeinen vorsichtig dosiert und beim Absinken der Leukozyten die Dosis von Trenimon reduziert wurde. Gravierendere sonstige Nebenerscheinungen waren nicht zu beobachten. Eine anhaltende Leukopenie zwang in 2 Fällen zum Absetzen der Medikation. Eine Erholung der Leukopoese trat allmählich wieder ein, so daß es nicht zu einer Knochenmarkfibrose kam.

IV. Zusammenfassung

Es wird über 77 Kranke mit Mammacarcinom, Nierentumoren, Weichteil- und Knochentumoren sowie malignen Melanomen berichtet. Alle Kranke wurden einer mehr oder minder langen Chemotherapie mit Trisäthyleniminobenzochinon zugeführt, bei 70 von ihnen konnte der Primärtumor, evtl. auch einschließlich Lymphknotenmetastasen, entfernt werden. Die verabreichte Trenimon-Dosis schwankte zwischen 4 mg und 80 mg.

Im vorliegenden Krankengut ist ein eindeutiger Behandlungseffekt über den operativen hinaus durch die Chemotherapie nicht erzielt worden. Dies dürfte weitgehend der Natur der Malignome zuzuschreiben sein. Ein möglicher Behandlungseffekt wird durch eintretende toxische Wirkungen des Zytostatikums auf Granulopoese und Magen-Darm-Kanal eingeengt. Prinzipiell ist festzustellen, daß Operation und Röntgenbestrahlung Vorrang in der Therapie maligner Neoplasien der genannten Art haben.

Bei Inoperabilität oder Unmöglichkeit einer Röntgen-Therapie (z.B. vielfache Metastasen) kann eine Chemotherapie mit Trenimon eingeleitet werden. Zu befürworten ist eine Operation unter chemotherapeutischem Schutz zum möglichen Vermeiden eines Angehens von verschleppten malignen Zellen.

V Literaturverzeichnis

1. Adelberger, L. und H. Wörn: Krebsarzt (1962), 17, 51
2. Albers, H.: Geburtsh. (1962), 22, 1137
3. Bierling, R.: Ther. Ber. (Bayer) (1960), 255
4. Bock, H. E.: Vortrag Int. Kongreß Wiesbaden 1967
Helv. med. Acta (1962), 29, 491
5. Bohnenstengel, G.: Derm. Wschr. (1960), 33
6. Brehm, G. und I. Brehm: Derm. Wschr. (1963), 137
7. Buttenberg, D. und F. Träger: Med. Welt (1962), 2093
8. Davidsohn, J. D.: Cancer Res. (1960), 20, 225
9. Dold, U., M. Mielsch und H. Holzer: Z. Krebsforsch.
(1962), 65, 139
10. Domagk, G.: Ärztl. Prax. (1960), 241
Münch. med. Wschr. (1960), 857
Arch. int. Pharmacodyn (1962), 688
11. Elion, G. B., Hitchings and H. Vanderwerff:
J. biol. Chem. (1951), 192, 505
12. Franz, G.: Geburtsh. (1962), 22, 25 et 83
13. Frenger, W., J. Wollensak, N. Henning und A. el Hassan
Med. Welt (1965), 920 und 992

14. Gerhartz, H., U. Bierbauer und K. U. Blum:
Chemother. Probl. mal. Tum.,
Vortrag 1960
15. Gerlich, N.: Gefahren der zytostatischen Therapie
Mitt. GBK Nordrhein-Westf. (1960),
2, 41
16. Harbers, E.: Vortrag III. Int. Kongr. Chemo-
therapie Stuttgart 1963
17. Hölzel, F.: Zschr. Naturforsch. (1961), 16 b,
792
18. Hölzel, F. und H. Maass: Dtsch. med. Wschr. (1962),
1663
19. Hofmann, D.: Fortschr. Med. (1962), 80, 877
20. Holzer, H. und H. Kröger: Biochem. Z. 330, (1958), 579
21. Junghans, E. et al.: Ärztl. Forsch. (1963), 375
22. Kaufman, H.E., A. B. Nesburn and E. D. Maloney:
Arch. Ophthal. (1962), 67, 583
23. Kersten, W., H. Kersten und H. M. Rauen: Nature (1960),
187, 60
24. Kleibel, F.: Med. Welt (1962), 2282
25. Klose, G.: Strahlentherapie (1961), 48, 108

26. Krahe, M.: Ther. Gegenw. (1962), 178
27. Kretz, J.: Wien. med. Wschr. (1962), 782
28. Linke, A.: Wien. klin. Wschr. (1960), 827
29. Meythaler, F.: Chemother. (1962), 4, 477
30. Moeschlin, G.: Behandlung innerer Kr., Thieme
Stuttgart 1965
31. Nichol, C. A. and A. D. Welch: Proc. Soc. exp. Biol.
Med. (1950), 74, 403
32. Rathgen, G. H., W. Humke und H. Heinrichs:
Chemotherapie (1963), 1, 33
33. Ritter, L.: Krebsarzt (1961), 16, 250
Koll. Chemother. mal. Tumoren
(1960)
34. Rothauge, G. F.: Urologe (1962), 1, 117
35. Schmidt, C. G.: Klin. Wschr. (1959), 91
36. Schneider, R.: Strahlentherapie (1962), 119, 104
37. Scholtissek, C.: Zschr. Krebsforsch. (1957), 61,
578
38. Sekiguchie, M. und G. Takagi: Nature (1959), 183, 1134

39. Shiba, S., A. Terawaki, T. Taguchi and Y. Kawamata:
Nature (1959), 183, 1056
40. Weber, H. F. I. : Z. Urol. (1962), 631
41. Wilmanns, W.: Klin. Wschr. (1962), 1171
42. Witte, S. und K. Th. Schrickler: Münch. med. Wschr.
(1960), 1251
43. Wollensak, J.: Vortrag III. Int. Kongr. Chemo-
therapie Stuttgart 1963

Lebenslauf

1940 am 26.8. in Teheran, Persien, geboren

Vater: Beamter, Ibrahim Djahan Paseban

Mutter: Farideh Paseban

1958 Abitur in Teheran am Panzdahe - Bahman

1959 Beginn des Medizin-Studiums in Deutschland

1966 Staatsexamen in Erlangen

1966 vom 1.4. bis 30.9.1966 in der Weserbergland-Klinik Höxter, als Medizinal-Assistent, und seit 15.10. bis z.Z. als Medizinal-Assistent am Kreiskrankenhaus Neustadt a.d. Aisch tätig.



**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**